Rev. sci. tech. Off. int. Epiz., 1986, **5** (3), 635-657.

Intérêt pratique, dangers potentiels et règles d'emploi des thérapeutiques antibactériennes chez les poissons

C. MICHEL*

Résumé : *L'objet de cet article est de faire le point sur l'application des traitements antibiotiques aux poissons, en s'appuyant sur les connaissances actuelles. Après un rappel historique, les principes actifs susceptibles d'emploi en pisciculture sont passés en revue. Compte tenu des particularités du milieu aquatique, de la biologie des poissons et des impératifs des élevages, la liste des familles de produits antibactériens utilisables apparaît limitée. Le respect des règles de l'antibiothérapie, qui conditionnent les voies d'administration, les doses et la durée des interventions, conduit à restreindre également les méthodes de traitement. Ces règles sont cependant essentielles pour obtenir une efficacité correcte et prévenir les effets indésirables des antibiotiques.*

Ces effets sont longuement discutés : toxicité pour les poissons eux-mêmes, dangers pour le consommateur des résidus présents dans leur chair, et problèmes thérapeutiques et sanitaires liés à la sélection de résistances microbiennes transmissibles ont souvent entraîné des réactions violentes des media et l'adoption de législations restrictives. Les données scientifiques disponibles devraient pourtant permettre d'assouplir cette attitude en faisant appel à l'information et à l'encadrement des éleveurs par des conseillers de terrain avertis. Dans cette optique, la stratégie d'emploi proposée repose largement sur le diagnostic et la réalisation de l'antibiogramme qui, en permettant de définir les risques d'infections spécifiques pour chaque exploitation, autoriseront la mise en œuvre précoce et judicieuse des traitements nécessaires.

MOTS-CLÉS : Antibiotiques - Chimioprophylaxie - Législation - Maladies des poissons - Médicaments - Métabolisme du médicament - Posologie - Résidus médicamenteux - Résistance aux médicaments - Toxicité - Traitement.

Le recours aux antibiotiques pour contrôler les maladies bactériennes des poissons s'est généralisé à partir de 1950. On attribue souvent à Gutsell (35), en 1945, la première publication établissant l'efficacité de la sulfamérazine et du nitrofural contre la furonculose des Salmonidés, mais Bullock et coll. (22) rappellent que la sulfanilamide avait été employée dès 1937 contre *Haemophilus piscium* par Tunison et McCay. Quoiqu'il en soit, l'usage des drogues antimicrobiennes connut une vogue particulière en pisciculture jusque vers la fin des années soixante. Cet engouement peut s'expliquer aisément : l'antibiothérapie était alors une découverte récente et les recherches aboutissaient régulièrement à l'identification de produits nouveaux. Tandis que l'intensification des techniques de production piscicole mettait en relief l'importance économique des bactérioses dans les élevages à forte densité et nécessitait une rapide adaptation des moyens de lutte, certaines familles d'anti-infectieux (sulfamides, furanes, tétracyclines), dotées de larges spectres

* Institut National de la Recherche Agronomique, Laboratoire d'Ichtyopathologie, route de Thiverval, 78850 Thiverval-Grignon (France).

d'activité et d'une bonne aptitude à traverser la barrière intestinale, apparaissaient comme la réponse idéale. Efficaces, commodes d'emploi, faciles à doser et par conséquent économiques, les antibiotiques constituaient le type de thérapeutique le plus adéquat jusque là appliqué à la pisciculture. Les principales revues de l'époque (68, 81, 40) reflètent assez l'optimisme qui prévalait alors.

Comme pour beaucoup d'autres espèces d'élevage, il y eut des abus. Les sulfamides et les tétracyclines furent massivement employés. Le chloramphénicol connut une faveur comparable, sauf aux Etats-Unis où son emploi était déjà réglementé. On notera pourtant que, toute anarchique qu'elle soit, l'antibiothérapie piscicole ne s'est presque jamais écartée de ses objectifs médicaux. Les travaux initiaux s'intéressèrent bien aux possibilités d'antibiosupplémentation à des fins zootechniques mais l'irrégularité des résultats obtenus et les conclusions négatives de Snieszko (69) en 1957 aboutirent à l'abandon de cette optique.

Après 1970, surgirent les difficultés. Les études s'étaient multipliées, tant au niveau fondamental que dans les applications vétérinaires, pour montrer que les molécules antibiotiques n'étaient pas dépourvues d'effets secondaires néfastes, voire de réelle toxicité, et les notions d'accumulation tissulaire et de résidus dangereux pour la consommation commencèrent à circuler dans le grand public. En même temps, le foisonnement de souches microbiennes résistantes aux anti-infectieux et les possibilités de transfert génétique de ces résistances limitaient l'efficacité des traitements et engendraient la crainte de voir sélectionner des bactéries dangereuses pour la santé publique. Il en résulta deux conséquences : d'une part, les producteurs devaient recourir à des produits de plus en plus perfectionnés, donc coûteux, pour venir à bout d'une pathologie toujours plus rebelle. D'autre part, l'opinion publique et les autorités médicales désignaient explicitement les productions animales comme source majeure des dangers encourus, et militaient pour des limitations légales à l'emploi vétérinaire des antimicrobiens. A l'heure où la pollution des eaux préoccupait le grand public, la pisciculture ne pouvait échapper à cette crise. Mais tous les pays ne la subirent pas avec la même acuité.

Selon les types d'élevage, leur ancienneté, les milieux plus ou moins fermés et plus ou moins favorables au microbisme dans lesquels ils s'exercent, les exploitations piscicoles ne rencontrent pas les mêmes difficultés de traitement. Mais même — et surtout — si les conditions sont favorables et les résistances microbiennes peu nombreuses, il appartiendra de préserver l'avenir et d'appliquer quelques règles simples, destinées à en éviter l'émergence. Ces règles constituent des contraintes que l'on peut considérer comme volontaires. A cela s'ajoutent d'autres contraintes, inéluctables celles-là, qui tiennent au prix de revient des traitements — lesquels doivent rester compatibles avec la valeur marchande des animaux soignés — et aux législations en vigueur dans les différents pays. On conçoit aisément que l'adaptation de la législation de chaque pays sur ce sujet dépend du développement de ses activités piscicoles, de la demande du marché et des consommateurs, et enfin des moyens humains et matériels disponibles pour son contrôle. On voit que les situations ne manqueront pas de variété. Aussi cet article ne prétend nullement proposer des recettes de portée universelle, mais simplement commenter quelques points qui peuvent peser dans la décision du conseiller piscicole ou du praticien, et montrer en quoi des considérations théoriques peuvent mener à l'élaboration d'une discipline de terrain.

ANTIBIOTIQUES UTILISABLES EN PISCICULTURE

L'éventail des molécules disponibles pour traiter les poissons est en principe aussi vaste que pour les autres animaux. S'il s'agit de traiter individuellement des sujets ayant une valeur commerciale ou affective élevée, rien n'empêche le recours à l'injection parentérale, et dans ce cas seules l'efficacité escomptée et la tolérance au traitement seront prises en compte. Des antibiotiques de prix parfois élevé, comme l'ampicilline, la kanamycine, la gentamycine, l'érythromycine, la spiramycine, la doxycycline, la tiamuline, ont été éprouvés avec plus ou moins de succès chez les poissons (46, 34, 72, 20). Seule l'érythromycine s'est imposée à ce jour dans le cas particulier des germes Gram positifs et de la rénibactériose (*bacterial kidney disease)*. Mais l'efficacité contre cette dernière paraît surtout convaincante dans le traitement des œufs contaminés (45). Quant à la kanamycine, très en faveur dans les milieux aquariophiles à la suite des travaux de Conroy (27), son usage en élevages intensifs s'est trouvé découragé par la démonstration d'une toxicité aiguë à l'égard des Salmonidés (49). Gilmartin et coll. (34) en défendent cependant l'emploi chez le *channel catfish*.

En fait, la plupart des élevages aquicoles requièrent des produits destinés à traiter de forts effectifs d'animaux, dont le prix de revient reste compatible avec des marges bénéficiaires limitées. Sauf cas exceptionnels (traitements par bain), la grande solubilité des composés dans l'eau est plutôt un handicap. Ces exigences restreignent considérablement le choix du praticien. Il n'y a rien d'étonnant à ce que les molécules les plus courantes se recrutent dans les quelques familles d'antibactériens ayant joué un rôle historique (Tableau I), et le seul élément vraiment nouveau repose sur l'emploi récemment généralisé des quinolones.

Si les sulfamides, comme on l'a vu, ont été les premiers antimicrobiens employés en pisciculture, ce sont les tétracyclines et notamment la Terramycine® qui à la suite des essais de Snieszko et coll. (66, 67) ont connu le plus grand développement. Plusieurs revues ont été intégralement consacrées à l'oxytétracycline (38, 56) sur laquelle l'ichtyopathologiste dispose de nombreuses données expérimentales et pratiques (cf. *Technical papers* du "Bureau of Sport Fisheries and Wildlife") (24). Le chloramphénicol, également étudié par Snieszko et coll. (67) en 1952, ne reçut jamais d'autorisation d'emploi aux Etats-Unis. Ce sont les pisciculteurs européens et japonais qui en ont popularisé l'usage. Mais toutes ces pratiques favorisant l'émergence de souches résistantes, il devint nécessaire d'envisager d'autres solutions thérapeutiques.

Les furanes, apparus en pisciculture vers 1960 (59), continuent à être employés. Leur efficacité est assez irrégulière et il faut admettre que le meilleur composé était le nifurpirinol (Furanace®), dont la fabrication a été interrompue au début des années 1980. Ce produit s'était révélé efficace dans le traitement des Myxobactérioses branchiales (1). Sa disparition a laissé un vide qu'aucune autre formule jusqu'à présent n'est parvenue à combler, notamment dans les salmonicultures d'Hokkaïdo, au Japon (Awakura, comm. pers.)

Des travaux parallèles menés vers 1973 en Grande-Bretagne par McCarthy et coll. (50), et aux Etats-Unis par Bullock et coll. (22) conduisirent à associer le triméthoprime aux sulfamides, alors un peu délaissés, pour obtenir une potentialisation intéressante de l'effet thérapeutique. Une formule plus récente, le Romet®, associant l'ormétoprime et la sulfadiméthoxine, a reçu l'approbation de la FDA (Food and Drug Administration) aux Etats-Unis. Ceci souligne la valeur de ces composés.

TABLEAU I

Principales substances antimicrobiennes employées en thérapeutique piscicole, et conditions d'emploi

Antibiotiques famille, produit (nom commercial)	**Voie**	**Doses**	**Délais d'attente conseillés**	**Indications particulières**	**Remarques**
ß lactamines Ampicilline	Orale	50-80 mg/kg	10 jours	Rénibactériose Pasteurellose (Japon) →	Prix élevé sujets de valeur
Aminosides Kanamycine	Bain Injection, voie orale	20 mg/l 50-80 mg/kg	8 jours	Aquariophilie	Toxicité pour la truite
Phénicoles Chloramphénicol (Tifomycine-Chlormycétine)	Bain Orale	20 mg/l 50-80 mg/kg	6 jours	Elevages intensifs	Risques sanitaires Emploi réglementé
Tétracyclines Oxytétracycline (Terramycine)	Bain Orale	20 mg/l 50-80 mg/kg	3-4 semaines	Elevages intensifs Aquariophilie	Immunodéprimante en injection
Macrolides Erythromycine	Parentérale Bain Orale	50 mg/kg 2 mg/l, 1 heure 50 mg/kg	72 heures	Salmonidés reproducteurs Oeufs en durcissement Streptococcies (Japon)	Prévention du BKD (rénibactériose)
Spiramycine	Orale	50 mg/kg	72 heures	Streptococcies (Japon)	

TABLEAU I (suite)

Antimicrobiens de synthèse famille, produit (nom commercial)	**Voie**	**Doses**	**Délais d'attente conseillés**	**Indications particulières**	**Remarques**
Sulfamides					
Sulfamérazine Sulfaméthazine Sulfisoxazole Sulfadiméthoxine	Orale	200 mg/kg	3-4 semaines	Elevages intensifs	Traitements prolongés
Sulfamides associés					
Sulfadiazine-Triméthoprime Sulfaméthoxazole-Triméthoprime (Tribrissen) Sulfadiméthoxine-Ormétoprime (Rovet)	Orale	50 mg/kg	3-4 semaines	Elevages intensifs Aquariophilie	Prix élevé
Nitrofuranes					
Furazolidone (Furoxone) Nifurprazine (Carofur)	Orale	50-80 mg/kg	15 jours	Elevages intensifs	
Nifurpirinol (Furanace)	Orale Bain	10-50 mg/kg 1-6 mg/l, 1 h.	8 jours	Myxobactérioses (Elevages, aquariophilie)	Fabrication interrompue
Quinolones					
Acide oxolinique			6 jours		
Acide piromidique	Orale	12 mg/kg	6 jours	Elevages intensifs	Traitements prolongés Coût élevé
Fluméquine			72 heures		

Alliant une bonne activité à l'absence de risques ou d'effets indésirables, ils compensent un prix de revient sensiblement plus élevé que pour les traitements traditionnels.

Une démarche semblable a justifié le recours aux quinolones. Dès 1973, Endo et coll. (29) au Japon avaient employé l'acide oxolinique. Mais il fallut attendre quelques années pour que les études portant sur l'acide piromidique (43), la fluméquine (53) et d'autres dérivés (17) mettent en relief les avantages de cette famille. Très actives sur les agents des septicémies microbiennes des poissons, rapidement éliminées, et non susceptibles d'induire des résistances plasmidiques, les quinolones s'imposent actuellement face aux autres thérapeutiques anti-infectieuses en Europe et au Japon.

Le Tableau I peut donner l'impression que la liste des antimicrobiens utilisables en pratique piscicole est assez développée : mais il convient de remarquer que les familles représentées sont peu nombreuses et que l'inactivité éventuelle d'un composé vis-à-vis d'une bactérie risque fort de s'étendre aux formules voisines. Le choix n'est donc pas si large qu'il paraît, et ceci est aggravé, selon les pays, par des restrictions réglementaires plus ou moins sévères. En fait, beaucoup de pathologistes se sentent peu armés pour faire face aux infections des poissons. Certaines raisons qui aboutissent à ce sentiment seront commentées dans les chapitres suivants. On doit auparavant souligner la nécessité de conduire correctement les traitements car l'échec thérapeutique peut en pisciculture se voir sanctionné par une situation irrémédiable.

CONDUITE DES TRAITEMENTS ANTIMICROBIENS EN PISCICULTURE

Les règles qui président aux traitements antibiotiques, sans être particulières aux poissons, se caractérisent chez eux par l'importance théorique évoquée précédemment et par les difficultés pratiques de leur application.

Classiquement un traitement antibiotique obéit à plusieurs critères. Le *choix de la molécule* prend en compte son spectre d'activité et la nature du germe visé. Ceci suppose bien sûr l'identification de l'agent pathogène, c'est-à-dire un diagnostic précis de la maladie. Le cas le plus favorable est celui où un antibiogramme réalisé au laboratoire permet de connaître à l'avance la sensibilité de la bactérie aux différentes classes d'antibiotiques. La *voie* et les *doses* d'administration doivent résulter d'une connaissance minimale des propriétés pharmacodynamiques de la molécule. Des concentrations tissulaires suffisamment élevées et persistantes doivent être obtenues. Elles seront fonction de la diffusion et de la vitesse de dégradation du produit. Enfin, nombre d'antibiotiques n'ayant qu'une action bactériostatique, il convient de respecter un délai de contact suffisant pour assurer à terme la destruction des bactéries, ce qui ne peut s'obtenir que par une *durée d'administration* prolongée.

Choix du traitement

Le spécialiste du poisson peut bien entendu se reporter aux normes classiques pour connaître le spectre d'activité du produit antimicrobien dont il envisage l'utilisation. Par contre, les connaissances relatives à la pharmacocinétique et au devenir du produit dans l'organisme sont moins accessibles. Car, si des travaux variés ont

été publiés à propos de la distribution tissulaire des principaux groupes d'antibactériens, surtout chez des espèces destinées à la consommation, la diversité de ces espèces et la grande dépendance des phénomènes métaboliques à l'égard de la température et de certaines conditions ambiantes rendent toute extrapolation hasardeuse. Quelques données chiffrées ont été recueillies dans le Tableau II. En fait, le choix du traitement sera essentiellement dicté par les considérations matérielles, évoquées au chapitre précédent, tant il est rare de pouvoir prescrire des molécules coûteuses. C'est pour la même raison que l'emploi d'associations antimicrobiennes n'est guère usité en pisciculture.

L'avantage d'associer deux traitements est de limiter le risque de sélection de germes résistants. Cette pratique est courante en médecine vétérinaire. En thérapeutique piscicole, seule l'association triméthoprime (ou ormétoprime)-sulfamides, qui se traduit par une potentialisation des effets et permet par conséquent la réduction des doses de chaque composant, est entrée en vigueur. D'autres associations ont été proposées, au moins à titre expérimental : Agrimycine® (streptomycine + oxytétracycline) (71), Lincospectine® (lincomycine + spectinomycine) (63); mais si la dernière paraît intéressante d'après les premiers essais, le prix risque d'en être prohibitif!

Un moyen de portée plus limitée, mais très satisfaisant lorsque des poissons atteints d'infections cutanéo-branchiales sont stockés en unités de faible volume, consiste à combiner le traitement général à des balnéations antiseptiques. On peut recourir aux ammoniums quaternaires, ou mieux, à la chloramine T, aux concentrations indiquées par From (33).

Voie d'administration

L'injection parentérale ne se conçoit que sur des animaux peu nombreux, dont elle nécessite la capture et la manipulation. Ceci n'est pas seulement fastidieux pour l'opérateur mais soumet le poisson à un stress aux conséquences imprévisibles. L'injection peut se pratiquer sur des animaux de grande valeur ou d'intérêt ornemental. Une indication classique est le traitement des géniteurs de Salmonidés suspects d'héberger l'agent du *bacterial kidney disease* (BKD), *Renibacterium salmoninarum,* quelques jours avant la fécondation artificielle. Il semble qu'on puisse ainsi prévenir la contamination verticale des œufs et obtenir des descendants indemnes (45).

La balnéation est plus volontiers employée, bien que le prix des traitements la limite aux cas où les poissons sont maintenus dans des bacs de volume restreint, ou dans des unités de recirculation. Les molécules insolubles dans l'eau ne peuvent évidemment pas être administrées ainsi. Parfois les produits antibiotiques pénètrent difficilement dans l'organisme, où leur métabolisme est encore mal connu, comme dans le cas de la kanamycine. Il est admis que la pénétration s'opère au niveau branchial et que certaines caractéristiques physico-chimiques de l'eau (température, pH, présence d'ions) peuvent l'influencer, rendant difficilement prévisible l'effet de ces bains thérapeutiques. Mieux vaut alors les réserver au traitement d'infections superficielles, telles les bactérioses cutanées ou branchiales causées par les Myxobactériacées.

La voie d'administration orale constitue la méthode de choix. Elle permet un dosage assez rigoureux du produit, évite tout gaspillage et toute dépense inutile, et s'avère la plus commode dès lors qu'on intervient sur les grands effectifs d'élevage

TABLEAU II

Effets toxiques et risques alimentaires liés à l'emploi des antibiotiques chez les poissons

Substances	Effets indésirables sur les poissons		Persistance des résidus	Risques pour l'homme
	Toxicité aiguë	Effets différés		
Kanamycine	Hépato et néphrotoxicité sur truite adulte (49)	—	8-10 j. (34)	Allergies et atteintes neuro-sensorielles (oreille interne)
Chloramphénicol	—	Retard de croissance en traitement prolongé (31)	48-72 h. (31)	Aplasie médullaire
Oxytétracycline	Rare	Retard de croissance (79) Stérilité (28) Immunodépression (60)	15-20 j. (65) (32) >60 j. (52)	Accidents digestifs Troubles hépato-rénaux
Erythromycine	—	Néphrotoxicité réversible (41)	48-72 h. (44)	Allergies rares
Sulfamides	—	Stérilité et néphrotoxicité à très long terme (82)	8 j. (65) >15 j. (19)	Troubles hépato-rénaux Leucopénie; allergies
Triméthoprime Ormétoprime	—	—	48 h. (62) >15 j. (19) 5 sem. (23)	Troubles hépato-rénaux Leucopénie; allergies
Nifurpirinol	Rare	—	24-48 h. (74) (57)	Cancérogène ?
Furazolidone	Intolérances individuelles (37)	—	10 j. (37)	Troubles digestifs Allergies
Quinolones	Toxicité subaiguë de l'a. oxolinique pour l'« Ayu » (42)	—	72 h. (25) 96 h. (43) [a]	—

(a) Un cycle entéro-hépatique maintiendrait des taux élevés d'a. oxolinique 5-6 jours chez la truite (Dossier techn., Lab. Debat).

intensif. Mais là aussi des difficultés peuvent surgir : il faut que le médicament soit absorbé par la muqueuse digestive, que les animaux soient habitués à accepter un aliment artificiel et que les qualités organoleptiques de ce dernier ne soient pas altérées par l'incorporation de l'antibiotique au point d'entraîner un refus de prise alimentaire. Il est malaisé d'établir des critères à ce sujet. Amend (2) oppose par exemple, à propos du Furanace®, le comportement des saumons chinook qui acceptaient volontiers l'aliment médicamenteux, à celui des saumons coho qui le refusaient.

En général les fabricants d'aliments pour poissons proposent un éventail d'aliments thérapeutiques de bonne qualité, qu'on peut obtenir rapidement sur prescription médicale. Dans certaines circonstances, l'éleveur peut préparer lui-même sa formule, en brassant soigneusement l'antibiotique ou un prémélange en poudre, pesés à la dose désirée, avec l'aliment habituellement distribué. Une bétonnière peut être utile pour mener à bien l'opération. Lorsque le mélange est homogène, on ajoute 2% d'huile végétale (de tournesol ou de maïs par exemple) afin d'assurer la liaison entre la poudre et le support. L'inconvénient d'une telle préparation tient à une moindre homogénéité du mélange et à des risques de perte d'une partie du produit actif par dissolution au moment de la distribution. Pour limiter ce risque, le médicament doit être instantanément consommé par les poissons. C'est pourquoi l'aliment médicamenteux est toujours distribué à des taux de rationnement plus faibles qu'à l'ordinaire (en général de l'ordre de 1% du poids de poisson).

Quelle qu'en soit l'origine, l'aliment thérapeutique doit être conservé au sec, à l'abri de la lumière et des températures élevées, et pendant un temps limité à moins de 15 jours. La stabilité des molécules est très variable, le chloramphénicol étant sans doute la moins vite dégradée et la chlortétracycline la plus fragile. Mais il convient de bannir toute incertitude à ce sujet et seul l'emploi d'un produit frais apporte la garantie maximum d'efficacité.

Doses

Dans l'absolu, les doses usuellement conseillées chez les homéothermes devraient s'appliquer au poisson. En cas de balnéation, elles peuvent varier dans de larges limites selon la durée de contact avec le produit : les doses indiquées pour le Furanace® dans le Tableau I vont de 1 à 6 mg/l, mais en réalité les valeurs recommandées dans la littérature varient de 0,05 à 10 ppm selon les auteurs, les espèces concernées et le mode d'emploi ! Quand on ignore la tolérance des animaux au produit, de faibles doses appliquées pendant un temps prolongé sont moins dangereuses que des bains rapides à forte concentration, mais le plus sage est encore de faire un essai préalable de traitement sur quelques sujets.

La voie orale se prête à un contrôle théoriquement plus fiable des quantités administrées. Avec les substances très solubles dans l'eau, une partie du produit actif est dispersée, donc perdue pour le traitement. De plus, le comportement souvent hiérarchique des poissons ne permet pas d'assurer que tous les animaux aient également accès à l'aliment thérapeutique. Pour compenser ces incertitudes, il est d'usage de fixer la dose au double de celle employée chez les mammifères. Les résultats obtenus sur le terrain permettent de considérer cette pratique comme satisfaisante.

Durée des traitements

Certains auteurs considèrent que la lente dégradation des antibiotiques chez les poissons assure des concentrations inhibitrices prolongées dans les tissus et qu'une thérapeutique brève a toutes chances d'être efficace. McCracken et coll. (52) préconisent ainsi des traitements de 3-4 jours avec le triméthoprime ou l'oxytétracycline, arguant que les risques de sélectionner des résistances s'en trouvent considérablement diminués. Mais, d'une part, ces travaux ne sont pas toujours confirmés par d'autres études — McCarthy et coll. (51) ne trouvent pas des temps de résorption aussi prolongés pour le triméthoprime —, d'autre part, la mesure des concentrations musculaires — classique pour la recherche des résidus — n'est peut-être pas un indicateur absolu pour évaluer le devenir de la molécule dans un organisme en situation septicémique.

Plus généralement, on considère qu'un bon traitement antibiotique doit être prolongé au moins 6 à 8 jours. Certaines molécules comme les sulfamides et les quinolones ont même tendance à ne donner leur plein effet que lorsque l'administration est prolongée 10 à 15 jours, les risques de rechute rapide s'avérant assez élevés. Une alternative consiste à pratiquer deux traitements, à une semaine d'intervalle. Ces précautions sont en fait loin d'être suivies compte tenu du prix des antibiotiques. Mais, quelles que soient les méthodes retenues, les professionnels de l'aquaculture doivent prendre conscience que dans beaucoup de pays, l'emploi des antimicrobiens fait l'objet d'une attention critique de la part des pouvoirs publics et des associations de consommateurs, et que, de plus en plus, leurs interventions thérapeutiques devront être appliquées selon une démarche rigoureuse. En effet, l'antibiothérapie n'est pas sans inconvénients!

LA TOXICITÉ DES ANTIBIOTIQUES ET LA QUESTION DES RÉSIDUS

Depuis une quarantaine d'années la médecine humaine a révélé que l'administration d'antibiotiques à des patients peut entraîner des manifestations indésirables. En ichtyopathologie, les mêmes effets s'observent chez les poissons (Tableau II). Certains effets indésirables sont spectaculaires, pouvant même engendrer des mortalités dès lors que des valeurs-seuils de tolérance sont dépassées. Les réactions inattendues s'expliquent souvent par le fait que la plupart des travaux ont porté sur les espèces classiques d'élevage, comme les Salmonidés et le *channel catfish.* Ils ne s'extrapolent pas forcément aux très nombreux poissons qui font actuellement l'objet d'essais expérimentaux en aquaculture. Or l'espèce animale est un critère déterminant, comme le montre l'exemple de la kanamycine, bien tolérée par le *channel catfish* et les poissons d'ornement, mais susceptible d'entraîner des lésions sévères chez la truite arc-en-ciel (49). La toxicité aiguë est évidemment facile à mettre en lumière, mais parfois les traitements ont des effets plus insidieux. Hicks et Geraci (41) décrivent ainsi chez la truite des lésions rénales induites par des traitements prolongés à l'érythromycine. De telles lésions sont réversibles, mais n'excluent pas une altération passagère des performances d'élevage dont les effets économiques mériteraient d'être évalués. De la même manière, l'administration prolongée de chloramphénicol ou de tétracyclines perturbe la croissance des animaux (31, 79). Enfin, Rijkers et coll. (60) ont décelé sur la Carpe un effet immunodépressif de l'oxytétracyxline, qui heureusement ne s'exerce totalement qu'en cas d'inoculation parentérale. Ces exemples montrent que des traitements apparem-

ment bien tolérés peuvent entraîner des conséquences insoupçonnées sur la bonne marche des exploitations, et il est regrettable qu'aucune évaluation économique n'ait encore été réalisée scientifiquement à ce sujet.

Le problème général des résidus revêt un aspect plus passionnel, et la production piscicole n'en représente d'ailleurs qu'un exemple particulier. L'objectif des professionnels est d'éviter que la chair des animaux livrés à la consommation humaine ne renferme des résidus de produits reconnus toxiques pour la santé publique, à la suite de traitements récents. Certains antibiotiques ont mauvaise réputation, tel le chloramphénicol, dont l'ingestion prolongée à faibles doses serait susceptible d'induire de graves aplasies médullaires. Plus généralement, l'existence de faibles quantités d'antibiotiques dans les aliments risque de perturber la flore intestinale des sujets qui les absorbent et d'entraîner l'émergence de facteurs de résistances transmissibles à d'éventuels agents pathogènes.

Alors que les producteurs ont longtemps minimisé ces risques, les travaux scientifiques sur ce thème commencent à être nombreux, témoignant d'une prise de conscience des laboratoires de recherche. A propos de la persistance des antimicrobiens dans les tissus des poissons traités (Tableau II), il existe bien entendu des divergences, le plus souvent entraînées par la différence de sensibilité des techniques de détection employées. Pour les sulfamides, le dosage microbiologique (65) conduit à des délais d'élimination à peu près 2 fois moindres que la méthode autoradiographique (19). L'existence de cycles entéro-hépatiques dus à une forte excrétion biliaire complique encore les analyses, et explique la persistance de concentrations thérapeutiques avec des molécules comme l'oxytétracycline ou l'acide oxolinique. Malgré ces obstacles, les autorités ont proposé des délais d'attente, souvent imposés par voie réglementaire. En général, leur fixation a été établie sur une base assez large car, comme le font remarquer Herman et coll. (39) et Gilmartin et coll. (34), l'élimination des résidus est un phénomène métabolique d'autant plus actif que la température ambiante est élevée. En principe, les pisciculteurs ont toute l'information nécessaire pour respecter ces précautions. Ils ont en tout cas la possibilité de choisir des molécules à faible persistance au cas où des animaux prêts à commercialiser nécessiteraient une intervention thérapeutique. Le développement de techniques simples, à l'instar de celle proposée par Toranzo et coll. (75), pour détecter les résidus présents dans la chair des poissons, devrait compléter efficacement ces dispositions légales.

Ces précautions n'ont pas empêché la presse des pays occidentaux de se faire à plusieurs reprises l'écho des inquiétudes du public, réclamant parfois avec succès la réglementation de l'emploi des antimicrobiens. De l'absence totale de contrôle à la très dure réglementation des Etats-Unis qui n'autorise que trois produits (sulfamérazine, oxytétracycline, Romet®), il existe beaucoup de situations intermédiaires selon les pays. Les lourdes législations, impliquant de nombreuses et coûteuses démarches pour constituer les dossiers et obtenir les autorisations de mise sur le marché des produits, gênent sérieusement les praticiens et retardent les progrès. Ainsi la République fédérale d'Allemagne ne peut-elle encore bénéficier des avantages des quinolones, pourtant efficaces, rapidement éliminées, et pour lesquelles on n'a encore reconnu aucun cas de résistance transmissible (63). Inversement, certains des produits autorisés présentent les délais d'élimination les plus longs (sulfamides, oxytétracycline) ou des risques de toxicité à long terme non négligeables (furanes).

Le dernier inconvénient des législations rigoureuses est d'acculer les éleveurs à un sentiment d'impuissance et de susciter, au moins dans certaines régions, des

emplois frauduleux et des marchés parallèles dont le contrôle devient impossible. C'est pourquoi la sagesse commande de s'en tenir à des réglementations assez souples et de faire porter les efforts sur l'information et l'encadrement des professionnels. L'expérience montre que ceux-ci ne sont pas indifférents à l'image de qualité de leurs produits. En France par exemple, ils ont spontanément abandonné l'usage du chloramphénicol lorsque l'efficacité de la fluméquine a été reconnue. Il est vrai qu'une campagne de presse les avait aidés, mais la question de l'interdiction légale du chloramphénicol ne s'en trouve pas moins ramenée à une discussion académique!

LES RÉSISTANCES

Les résistances spontanées existent naturellement chez les bactéries et permettent de définir pour chaque antibiotique un spectre d'activité (Tableau III). Les mutations affectant l'ADN chromosomique apparaissent spontanément, mais il s'agit d'un phénomène de fréquence faible, dont le danger peut être limité par la conduite correcte des traitements. Plus graves sont les résistances transmissibles, dont le support est constitué d'éléments génétiques mobiles, transférables d'une bactérie à l'autre, et connus sous le nom de plasmides ou transposons. L'effet de ces transposons (encore appelés « facteurs R » lorsqu'ils codent des résistances aux antimicrobiens) est double. D'une part la rapide propagation de la résistance au sein de la population microbienne et sa persistance dans la flore de l'environnement aquatique rendent définitivement vain le recours à l'antibiotique concerné; d'autre part, il existe un risque de transmission du facteur R à des germes potentiellement pathogènes pour l'Homme, qui peupleront l'habitat ou, pire, contamineront la chair des animaux livrés à la consommation humaine. Un récent accident survenu aux Etats-Unis a dramatiquement illustré ce risque à propos de viande de bovins traités avec de l'oxytétracycline, et relancé l'inquiétude des autorités responsables (73).

Chez les poissons les premières mentions de résistances aux sulfamides ont été faites aux Etats-Unis (70) et ont d'ailleurs motivé l'emploi de l'oxytétracycline. C'est au Japon et en France cependant (80, 58) que les premiers plasmides capables d'être transférés à *Escherichia coli* ont été identifiés dans des *Aeromonas* isolés de poissons. Très vite, Aoki et coll. (4) ont révélé la grande fréquence de ces plasmides. Depuis lors, l'équipe de l'Université de Miyazaki a pratiquement identifié des résistances de ce type chez toutes les bactéries ichtyopathogènes, isolées de la plupart des espèces d'élevage. Le Tableau IV apporte quelques repères chronologiques relatifs à cette longue démarche.

Il serait fastidieux d'énumérer les propriétés des plasmides répertoriés, mais quelques remarques peuvent être faites. Ces résistances impliquent seulement certaines familles d'antimicrobiens (Tableau III) et peuvent se présenter isolément, ou groupées sur un même plasmide, généralement par 2 ou 3. Un cas record a été observé chez *Edwardsiella tarda* avec un facteur R portant 5 marqueurs différents (11). L'approche épidémiologique a permis d'établir assez régulièrement des corrétions entre la nature des résistances rencontrées et les pratiques thérapeutiques dominantes, tandis qu'une enquête effectuée aux Etats-Unis — où la réglementation est bien plus sévère qu'au Japon — s'est traduite par des résultats négatifs (61). Mais surtout, l'évolution de la situation entre 1974 et 1980 chez l'« Ayu » *(Plecoglossus altivelis)* a montré que les variations des résistances portées par *Vibrio anguillarum* reflétaient fidèlement la nature des produits successivement employés

TABLEAU III

Facteurs conditionnant la résistance naturelle ou acquise des bactéries pour les principales substances antimicrobiennes employées chez les poissons

Produit	Spectre d'activité	Genres naturellement résistants	Mode d'action et cible	Résistances acquises Chromosomiques	Résistances acquises Plasmidiques
Kanamycine	Large	Bactéries aérobies	Bactéricide Synthèses protéiques inhibées (unités 30 S et 50 S des ribosomes)	+	+
Chloramphénicol	Large	*Mycobacterium*	Bactériostatique Synthèses protéiques (unité 50 S)	+	+
Oxytétracycline	Large	*Mycobacterium*	Bactériostatique Synthèses protéiques (unité 30 S)	+	+
Erythromycime	Surtout Gram +	Enterobactéries *Pseudomonas* *Mycobacterium*	Bactériostatique Synthèses protéiques (unité 50 S)	+	+
Sulfamides	Large	*Lactobacillus*	Bactériostatiques Synthèse de l'a. folinique	+	+
Triméthoprime	Large	*Pseudomonas* *Acinetobacter* *Mycobacterium*	Synthèse de l'a. folinique	+	+
Nifurpirinol	Gram –	*Pseudomonas*	Bactériostatique ou bactéricide Action non spécifique	+	–
Furazolidone	Gram –	*Pseudomonas* *Acinetobacter* *Serratia*	Bactériostatique et bactéricide Action non spécifique	+	– (a)
Quinolones	Gram –		Bactéricides Réplication de l'ADN inhibée	+	–

(a) Aoki et coll. (10) signalent une résistance plasmidique de bas niveau pour les furanes.

(13). La même conclusion s'impose pour *A. salmonicida* chez les Salmonidés (14). Il est clair que les habitudes thérapeutiques ont un effet sélectif sur l'émergence et la fréquence des facteurs R.

TABLEAU IV

Quelques étapes de la mise en évidence de « facteurs R » chez les poissons et les bactéries ichtyopathogènes

Sur poissons		Sur bactéries	
Anguilla japonica, *Cyprinus carpio*, *Carassius auratus*, *Plecoglossus altivelis*	Aoki et coll., 1971 (4)	*Aeromonas hydrophila*	Watanabe et coll., 1969 (80)
		Aeromonas salmonicida	Popoff et Davaine, 1971 (58); Aoki et coll., 1971 (3)
Salmonidae (Europe)	Popoff et Davaine, 1971 (58)	*Vibrio* spp. (eau douce), Entérobactéries	Aoki et Watanabe, 1973 (7)
Oncorhynchus sp. (Japon)	Aoki et coll., 1972 (5)	*Vibrio* spp. (en mer), *Pseudomonas* spp.	Aoki et coll., 1973 (6)
Anguilla anguilla	Aoki et Watanabe, 1973 (7)	*Vibrio anguillarum*	Aoki et coll., 1974 (8)
Seriola quinqueradiata (en mer)	Aoki et coll., 1973 (6)	*Edwarsiella tarda*	Aoki et coll., 1977 (11)
Poissons d'ornement	Shotts et coll., 1976 (64)	*Pasteurella piscicida*	Aoki et Kitao, 1985 (15)
Salmonidae (USA), *Ictalurus punctatus*, *Lepomis macrochirus*	Saito et coll., 1977 (61)		
Tilapia sp.	Aoki et Kitao, 1981 (12)		

Au-delà des difficultés de traitement que peuvent entraîner ces résistances, beaucoup d'auteurs se sont préoccupés de leur aspect sanitaire. Ils ont attiré l'attention sur les conséquences qui résulteraient de la multiplication de facteurs transmissibles dans les environnements aquatiques où prolifèrent couramment des germes de contamination fécale potentiellement dangereux pour l'espèce humaine. Mais les choses n'étant jamais simples, on est en droit de distinguer plusieurs situations.

Une première distinction concerne les espèces d'eaux froides, du type des Salmonidés, qui certes hébergent un grand nombre d'entérobactéries, mais en général différentes de celles qui caractérisent les eaux polluées (coliformes, shigelles, salmonelles). Plus sérieuse, par contre, apparaît l'éventualité de transferts plasmidiques dans les élevages en eau chaude, surtout quand ceux-ci sont conduits dans le cadre d'une polyculture d'étangs y associant des espèces mammaliennes ou aviaires. Ce cas se présente fréquemment en Asie. C'est pourquoi les auteurs japonais ont cherché à caractériser les facteurs de résistance qu'ils détectaient et à les comparer aux différentes classes de plasmides isolés des bactéries responsables de cas cliniques chez les homéothermes. Il semble que les groupes d'incompatibilité ainsi reconnus soient le plus souvent propres au milieu aquatique (9, 11, 21) et que le transfert de ces facteurs R aux germes fécaux soit moins efficace, et surtout moins stable, que s'il s'adresse à d'autres espèces aquatiques (11, 16). Cela ne signifie pas que les risques sont nuls : Arai et coll. (16) montrent au contraire que *V. cholerae* constitue un excellent receveur pour les plasmides d'origine aquatique! Mais la probabilité de circulation des facteurs R entre espèces microbiennes adaptées à des habitats différents devrait s'en trouver amoindrie. Cette impression est d'ailleurs renforcée par l'absence d'observation épidémiologique ou clinique alarmante, alors que les pratiques franchement abusives des vingt dernières années devaient faire craindre le pire.

La dernière situation, plus délicate, intéresse l'aquariophilie dont le succès dans de nombreux pays a entraîné une floraison commerciale de préparations anti-infectieuses, le plus souvent à usage externe. Trust (76) en 1972 a évalué 14 de ces produits et trouvé que les concentrations conseillées n'atteignaient pas les seuils d'efficacité requis pour détruire les espèces sensibles, risquant ainsi de sélectionner des résistances. Un travail identique portant sur des antibiotiques (77) a conduit aux mêmes constatations. Les enquêtes menées ultérieurement sur des prélèvements effectués aux points de vente ont montré qu'effectivement, de très nombreuses résistances pouvaient être exprimées par des germes comme *Citrobacter* ou *Aeromonas* (78). Seuls Shotts et coll. (64) ont pu cependant mettre des facteurs R en évidence.

Le problème des poissons d'ornement n'est pas indifférent car l'aquarium familial suppose un contact intime et permanent de l'amateur avec ses animaux ou avec l'eau qui les héberge. On sait que des bactéries aquatiques opportunistes peuvent se développer chez l'Homme à la faveur de blessures, la contamination étant facilitée par les opérations d'entretien. Il est donc souhaitable que les gammes de produits destinées aux amateurs apportent les mêmes garanties d'efficacité que celles destinées aux élevages, et des contrôles de qualité ne seraient pas inutiles. D'autre part, si l'emploi des antibiotiques fait l'objet, dans les élevages comme en clinique humaine, de dispositions légales impliquant une délivrance sur prescription médicale, on voit mal pourquoi les magasins d'aquariophilie les diffuseraient librement : à l'échelle microbienne, les risques de mutations ou de transferts génétiques ne sont pas moindres dans un aquarium de 100 litres que dans une pisciculture de 15 bassins!

Tout comme les résidus, les résistances transmissibles ont servi d'argument pour réclamer des restrictions à l'emploi des antibiotiques en pisciculture. Les inconvénients des législations trop rigides ont déjà été soulignés. Comme on l'a vu, les risques ne sont vraisemblablement pas si élevés qu'on pouvait le craindre. Ils seront encore atténués par l'instauration de contrôles microbiologiques sur les produits destinés à la vente, et par l'habitude largement répandue de cuire les aliments. Si

l'on se réfère honnêtement à la manière dont sont encore conduits la plupart des traitements en médecine humaine, ainsi qu'aux observations menées sur les flores microbiennes des eaux résiduaires (48, 47), les procès d'opinion intentés aux pratiques piscicoles paraissent démesurés et parfois plus passionnels que raisonnés. Il est par contre justifié d'exiger un emploi des antimicrobiens conforme aux règles garantissant le maximum d'efficacité et les moindres risques d'échecs. Aussi l'observance de ces règles, soumise de préférence à l'appréciation et à la compétence de techniciens et de praticiens ayant reçu la formation adéquate, apparaît-elle comme la réponse la plus raisonnable face à toutes les formes de coercition.

LES STRATÉGIES D'EMPLOI DES AGENTS ANTIMICROBIENS

S'il était facile de définir les conditions permettant de mener un traitement correctement, la décision de traiter et le choix de l'antibiotique vont poser des problèmes assez spécifiques chez les poissons. Nous connaissons maintenant les avantages et les inconvénients des produits disponibles. La logique voudrait que le choix, comme en clinique classique, repose sur le résultat d'un antibiogramme.

L'antibiogramme : difficultés et délai de réponse

Les bactéries pathogènes des poissons sont des germes souvent adaptés aux basses températures, et qui à 37°C souffrent ou refusent de pousser. Or, 37°C est la température standard pour pratiquer l'antibiogramme par diffusion en gélose. La facilité de mise en œuvre et l'universalité de cette technique ont bien sûr incité les laboratoires à l'adopter, quitte à incuber les cultures à des températures de 22 à 26°C. Cela a deux conséquences. La première est le caractère douteux des résultats. La diffusion en gélose est en effet dépendante de la température. Plusieurs auteurs (36, 54) ont attiré l'attention sur les aléas d'interprétation et l'inconstance des résultats ainsi obtenus. Des techniques de substitution plus fiables, réalisées par dilution, ont été proposées (55, 26) mais leur mise en œuvre est plus astreignante et leur application moins aisée pour de petits laboratoires. Faute de mieux, la technique de diffusion est applicable, avec les réserves qu'à basse température seules les images franches sont à prendre en compte, et qu'à 37°C des phénomènes de thermodépendance dans l'expression des résistances peuvent fausser l'interprétation (54). Il n'est pas rare d'ailleurs que les praticiens mentionnent des résultats de terrain totalement opposés à ceux obtenus *in vitro*!

La deuxième conséquence des analyses menées à températures basses est le délai des réponses. Les bactéries isolées de poissons poussent assez lentement, de sorte que les étapes d'isolement, de purification et d'étude des propriétés de ces germes réclament une durée pouvant atteindre 6 à 8 jours, alors qu'une espèce capable de développement à 37°C n'exigerait que 48 à 72 heures. On conçoit que le pisciculteur confronté à un processus clinique ne puisse attendre si longtemps pour agir. Il y a incompatibilité entre la règle de subordination du traitement aux résultats de l'analyse bactériologique, et l'intérêt de l'éleveur.

Cas des maladies déclarées

La nécessité d'agir promptement peut conduire à la mise en œuvre d'une thérapeutique tenant uniquement compte de la nature du germe visé et du spectre d'activité des molécules. Dans ce cas, la possibilité d'une identification rapide et précise,

reposant sur des techniques spécifiques de détection d'antigènes dans les tissus des poissons malades, revêt une grande valeur. Une telle démarche paraît bien avoir été adoptée dans certains pays anglo-saxons. Austin (18) énonce ainsi un certain nombre de règles d'emploi qui semblent s'appliquer au traitement immédiat des poissons sur la seule indication diagnostique. Celle-ci peut être obtenue du laboratoire, ou même, grâce à la mise en vente récente de kits d'identification, instantanément sur le terrain. Il n'est guère possible, en opérant ainsi, de préjuger du résultat, notamment de l'existence de souches résistantes. Aussi, des précautions drastiques sont-elles prônées : restriction des traitements aux seules infections spécifiques, proscription de tout antibiotique ayant un intérêt pour la clinique humaine (notamment le chloramphénicol), recours exceptionnel aux antimicrobiens pouvant mettre en jeu des résistances plasmidiques, alternance de traitements de nature différente... Les deux derniers points sont d'ailleurs peu faciles à concilier car ils ne laissent le choix qu'entre les nitrofuranes et les quinolones (Tableau III). Comme les furanes sont difficiles d'emploi compte tenu des espèces bactériennes spontanément insensibles qui en limitent les indications, et d'effets secondaires inopportuns, on risque fort d'inciter les professionnels à privilégier les quinolones!

Une autre attitude, qui a la faveur de l'auteur de cet article, fait appel aux produits les plus variés possibles d'après les résultats d'un antibiogramme préalable. Elle consiste, dès qu'une maladie déclarée présente l'allure d'une bactériose, à prélever un échantillon d'animaux malades non traités qui seront confiés au laboratoire, et à mettre en place sans attendre un traitement d'urgence. Ce dernier repose également sur les quinolones, ou sur tout autre antimicrobien à large spectre si l'on sait que les résistances ne sont pas trop fréquentes dans le contexte considéré. Le résultat du diagnostic ne sera connu que tardivement mais permettra de corriger le traitement s'il apparaît que la première molécule n'est pas la mieux adaptée et que des risques de rechute sont à craindre. Cette démarche est intéressante car elle établit à la fois la nature et la sensibilité des agents pathogènes présents dans l'exploitation, qui persistent très fréquemment dans des poissons porteurs apparemment sains, et font peser des menaces de flambées enzootiques permanentes sur le cheptel. Ultérieurement, le thérapeute sera capable d'agir très vite en choisissant le produit le mieux adapté, quitte à faire appel à des kits de diagnostic rapide si un doute subsiste quant à la nature de la rechute observée.

Les usages préventifs

Ce raisonnement mène logiquement à une question très critique : peut-on employer les antibiotiques préventivement en pisciculture ? Rappelons d'abord que, dans la mesure où les traitements sont administrés par voie orale, ils sont toujours préventifs. Les animaux malades cessant de s'alimenter, c'est surtout la population indemne qu'on cherche à protéger avant toute manifestation clinique, ce qui explique la nécessité d'intervenir très vite. C'est donc en termes de contexte et de fréquence d'emploi que la question précédente doit être examinée.

Il est clair que l'emploi régulier, voire systématique des antibiotiques exercera une pression de sélection sérieuse sur les populations microbiennes et fournira une argumentation solide aux spécialistes de l'hygiène publique. Dans tous les cas où l'agent bactérien est mal ou non identifié, où le producteur cherche à s'abriter contre un risque éventuel mais indéfini, une telle attitude doit être proscrite. En effet, la probabilité de prévenir le développement d'un agent sensible au produit administré est relativement faible. Par contre, le cumul de tous les effets indésirables sera

réalisé. De même, des maladies d'évolution lente et insidieuse, même si elles sont démontrées expérimentalement sensibles à un agent antimicrobien administré à titre prophylactique, ne se prêtent pas à l'action ponctuelle et limitée exigée par le bon sens. Erickson (30) affirme avoir obtenu de bons résultats contre la *strawberry disease* par l'administration préventive d'oxytétracycline. Mais comment appliquer cette découverte sur le terrain sans recourir à une antibiothérapie continue et dangereuse?

Le problème est différent si l'on connaît les probabilités de développement d'un agent pathogène donné, présent dans l'exploitation, dont l'expression clinique peut être induite par stress. On sait en effet que les poissons porteurs d'un agent spécifique et soumis à des manipulations, des transports, des opérations de triage, ont les plus grandes chances d'exprimer la maladie et de la propager à leurs congénères. Si un diagnostic antérieur a montré la présence d'une telle bactérie dans un élevage et si son profil de sensibilité aux antimicrobiens est connu, il n'est pas utile d'attendre les mortalités consécutives à toute opération brutale pour traiter. Dans ce cas, l'action préventive est difficile à blâmer!

CONCLUSION

Telles sont en gros les règles et les conceptions qui peuvent s'appliquer à l'antibiothérapie chez les poissons. Pour conclure cette revue sur le sujet, il convient d'attirer l'attention sur la grande disparité des situations qui existent actuellement selon les pays qui disposent d'une production piscicole. Cette disparité tient évidemment au degré de développement des élevages, mais aussi à des attitudes très dissemblables dans l'appréhension des vertus et des dangers de l'action thérapeutique : ici le praticien ne disposera que de trois produits autorisés, là les antibiotiques les plus variés pourront être achetés en grosses quantités sans restriction. Il semble qu'un moyen terme entre ces extrêmes, qui tôt ou tard doivent révéler leurs limites, puisse être envisagé, à condition toutefois que les éleveurs soient à même d'exercer des choix avisés. Une information bien conçue et un encadrement compétent devraient permettre d'atteindre cet objectif et de conserver à l'antibiothérapie le caractère d'arme rapide et décisive qui jusqu'à présent a fait son succès.

*

* *

INTERÉS PRÁCTICO, PELIGROS POTENCIALES Y NORMAS DE EMPLEO DE LAS TERAPÉUTICAS ANTIBACTERIANAS EN LOS PECES. — C. Michel.

Resumen : *El presente artículo se propone hacer el balance de la aplicación de los tratamientos antibióticos en los peces, respaldándose en los actuales conocimientos. Tras hacer une reseña histórica, se revisan los principios activos que se pueden utilizar en piscicultura. Teniendo en cuenta las peculiaridades del medio acuático, la biología de los peces y las condiciones imperativas de crianza, resulta limitada la relación de productos antibacterianos. El respeto de las normas de la antibioterapia, que condicionan las vías de administración, las dosis y la duración de las intervenciones, conduce a restringir también los métodos de tratamiento. No obstante, estas normas son básicas para obtener correcta eficacia y precaverse de los efectos indeseables de los antibióticos.*

Se dabaten ampliamente los aludidos efectos : toxicidad para los propios peces, peligros para el consumidor de los residuos presentes en su carne, y problemas terapéuticos y sanitarios vinculados a la selección de resistencias microbianas transmisibles, han acarreado muchas veces violentas reacciones de los medios de comunicación y la adopción de legislaciones restrictivas. Sin embargo, con los actuales datos científicos, se debería poder llegar a agilizar esta actitud recurriendo a la información y encuadramiento de los criadores con aserores experimentados de campo. En esta óptica, la estrategia de empleo propuesta se respalda ampliamente en el diagnóstico y realización del antibiograma que, al permitir definir los riesgos de infecciones específicas por cada explotación, autorizarán la precoz y acertada aplicación de los tratamientos necesarios.

PALABRAS CLAVE : Antibióticos - Enfermedades de peces - Fármacos - Legislación - Metabolismo del fármaco - Posología - Quimioterapia - Residuos medicamentosos - Resistencia a los fármacos - Toxicidad - Tratamiento.



BIBLIOGRAPHIE

1. AMEND D.F. & ROSS A.J. (1970). — Experimental control of columnaris disease with a new nitrofuran drug, P-7138. *Prog. Fish Cult.*, **32**, 19-25.

2. AMEND D.F. (1972). — Efficacy, toxicity and residues of nifurpirinol in Salmonids. U.S. Dpt. Int., Bureau Sport Fish. Wildl., Techn. Pap. No. 62, 13 pp.

3. AOKI T., EGUSA S., KIMURA T. & WATANABE T. (1971, a). — Detection of R factors in naturally occurring *Aeromonas salmonicida* strains. *Appl. Microbiol.*, **22**, 716-717.

4. AOKI T., EGUSA S., OGATA Y. & WATANABE T. (1971, b). — Detection of resistance factors in fish pathogen *Aeromonas liquefaciens*. *J. gen. Microbiol.*, **65**, 343-349.

5. AOKI T., EGUSA S., YADA C. & WATANABE T. (1972). — Studies of drug resistance and R factors in bacteria from pond cultured Salmonids. I. Amago *(Oncorhynchus rhodurus macrostomus)* and Yamame *(Oncorhynchus masou ishikawae)*. *Jap. J. Microbiol.*, **16**, 233-238.

6. AOKI T., EGUSA S. & WATANABE T. (1973). — Detection of R^+ bacteria in cultured marine fish yellowtails *(Seriola quinqueradiata)*. *Jap. J. Microbiol.*, **17**, 7-12.

7. AOKI T. & WATANABE T. (1973). — Studies of drug-resistant bacteria isolated from eel-pond water and intestinal tracts of the eel *(Anguilla japonica* and *Anguilla anguilla)*. *Bull. Jap. Soc. Sci. Fish.*, **39**, 121-130.

8. AOKI T., EGUSA S. & ARAI T. (1974). — Detection of R factors in naturally occurring *Vibrio anguillarum* strains. *Antimicrob. Agents Chemoth.*, **6**, 534-538.

9. AOKI T., ARAI T. & EGUSA S. (1975, a). — R factors detected from *Vibrio anguillarum* and marine *Vibrio*. *In* S. Mitsuhashi, H. Hashimoto. Microbial drug resistance, Univ. Tokyo Press, 223-228.

10. AOKI T., EGUSA S. & ARAI T. (1975, b). — Reduced nitrofuran sensitivity conferred by R factors. *Jap. J. Microbiol.*, **19**, 327-329.

11. AOKI T., ARAI T. & EGUSA S. (1977). — Detection of R plasmids in naturally occurring fish-pathogenic bacteria, *Edwardsiella tarda*. *Microbiol. Immunol.*, **21**, 77-83.

12. AOKI T. & KITAO T. (1981). — Drug resistance and transferable R plasmids in *Edwardsiella tarda* from fish culture ponds. *Fish Pathol.*, **15**, 277-281.

13. AOKI T., KITAO T. & KAWANO K. (1981). — Changes in drug resistance of *Vibrio anguillarum* in cultured ayu, *Plecoglossus altivelis* Temminck and Schlegel, in Japan. *J. Fish Dis.*, **4**, 223-230.

14. AOKI T., KITAO T., IEMURA N., MITOMA Y. & NOMURA T. (1983). — The susceptibility of *Aeromonas salmonicida* strains isolated in cultured and wild Salmonids to various chemotherapeutics. *Bull. Jap. Soc. Sci. Fish.*, **49**, 17-22.

15. AOKI T. & KITAO T. (1985). — Detection of transferable R plasmids in strains of the fish-pathogenic bacterium, *Pasteurella piscicida. J. Fish Dis.*, **8**, 345-350.

16. ARAI T., YAO-SUGAWARA K. & AOKI T. (1980). — The stability of R plasmids in *Vibrio cholerae. Keio J. Med.*, **29**, 125-132.

17. AUSTIN B., JOHNSON C. & ALDERMAN D.J. (1982). — Evaluation of substituted quinolines for the control of vibriosis in turbot *(Scophthalmus maximus). Aquaculture*, **29**, 227-239.

18. AUSTIN B. (1985). — Chemotherapy of bacterial fish diseases. *In* A.E. Ellis. Fish and Shellfish Pathology, Academic Press, London, 19-26.

19. BERGSJØ T., NAFSTAD I. & INGEBRIGTSEN K. (1979). — The distribution of ^{35}S-sulfadiazine and ^{14}C-trimethoprim in rainbow trout, *Salmo gairdneri. Acta Vet. Scand.*, **20**, 25-37.

20. BOSSE M.P. & POST G. (1983). — Tribrissen and tiamulin for control of enteric redmouth disease. *J. Fish Dis.*, **6**, 27-32.

21. BRADLEY D.E., AOKI T., KITAO T., ARAI T. & TSCHAPE H. (1982). — Specification of characteristics for the classification of plasmids in incompatibility group U. *Plasmid*, **8**, 89-93.

22. BULLOCK G.L., STUCKEY H.M., COLLIS D., HERMAN R.L. & MAESTRONE G. (1974). — *In vitro* and *in vivo* efficacy of a potentiated sulfonamide in control of furunculosis in Salmonids. *J. Fish. Res. Board Can.*, **31**, 75-82.

23. BULLOCK G.L., MAESTRONE G., STARLIPER C. & SCHILL B. (1983). — Potentiated sulfonamide therapy of enteric redmouth disease. *Can. J. Fish Aquat. Sci.*, **40**, 101-102.

24. Bureau of Sport Fisheries and Wildlife (1969). — Ten papers on oxytetracycline and fish. U.S. Dpt. Int., Fish Wildl. Serv., "Technical papers" 31 through 40.

25. CHEVALIER R., GÉRARD J.P. & MICHEL C. (1981). — Distribution et cinétique tissulaire de la fluméquine chez la Truite Arc-en-Ciel *(Salmo gairdneri* Richardson). Recherche des résidus. *Rev. Méd. vét.*, **132**, 831-837.

26. COLORNI A. (1985). — A practical method for determining the susceptibility of aquatic *Vibrio* and *Aeromonas* spp. to antibacterial agents. *Aquaculture*, **46**, 263-266.

27. CONROY D.A. (1963). — Studies on the application of kanamycin to the control and treatment of some bacterial diseases of fish. *J. appl. Bact.*, **26**, 182-192.

28. VAN DUIJN C. (1967). — Diseases of fishes. 2nd ed., London, Iliffe books, 309 pp.

29. ENDO T., OGISHIMA K., HAYASAKI H., KANEKO S. & OSHIMA S. (1973). — Application of oxolinic acid as a chemotherapeutic agent for treating infectious diseases in fish. 1. Antibacterial activity, chemotherapeutic effect and pharmacokinetic effect of oxolinic acid in fish. *Bull. Jap. Soc. Sci. Fish.*, **2**, 165-171.

30. ERICKSON D. (1969). — An investigation on strawberry disease in trout. Am. Fish. U.S. Trout News, 22 pp.

31. EVELYN T.P.T. (1968). — Tissue levels of chloramphenicol attained in sockeye *(Oncorhynchus nerka)* and coho *(O. kisutch)* salmon by feeding. *Bull. Off. int. Epiz.*, **69**, 1453-1463.

32. FRIBOURGH J.H., ROBINSON J.A. & MEYER F.P. (1969). — Oxytetracycline residues in tissues of blue and channel catfishes. U.S. Dpt. Int., Bureau Sport Fish. Wildl., Techn. Pap. No. 38, 7 pp.

33. FROM J. (1980). — Chloramine T for control of bacterial gill disease. *Prog. Fish. Cult.*, **42**, 85-86.

34. GILMARTIN W.G., CAMP B.J. & LEWIS D.H. (1976). — Bath treatment of channel catfish with three broad-spectrum antibiotics. *J. Wildl. Dis.*, **12**, 555-559.

35. GUTSELL J.S. (1945). — The value of certain drugs, especially sulfa drugs, in the treatment of furunculosis in brook trout, *Salvelinus fontinalis. Trans. Am. Fish. Soc.*, **75**, 186-199.

36. HAHNEL G.B. & GOULD R.W. (1982). — Effects of temperature on biochemical reactions and drug resistance of virulent and avirulent *Aeromonas salmonicida. J. Fish Dis.*, **5**, 329-337.

37. HEATON L.H. & POST G. (1968). — Tissue residue and oral safety of furazolidone in four species of trout. *Prog. Fish. Cult.*, **30**, 208-215.

38. HERMAN R.L. (1969). — Oxytetracycline in fish culture. A review. U.S. Dpt. Int., Bureau Sport Fish. Wildl., Techn. Pap. No. 31, 9 pp.

39. HERMAN R.L., COLLIS D. & BULLOCK G.L. (1969). — Oxytetracycline residues in different tissues of trout. U.S. Dpt. Int., Bureau Sport Fish. Wildl., Techn. Pap. No. 37, 6 pp.

40. HERMAN R.L. (1970). — Chemotherapy of fish diseases: a review. *J. Wildl. Dis.*, **6**, 31-34.

41. HICKS B.D. & GERACI J.R. (1984). — A histological assessment of damage in rainbow trout, *Salmo gairdneri* Richardson, fed rations containing erythromycin. *J. Fish Dis.*, **7**, 457-465.

42. KATAE H., KOUNO K., MORIKAWA S., TASHIRO K., TAKAHASHI S., MATSUMARU Y., USHIYAMA M., MIYAZAKI T. & KUBOTA S.S. (1979, a). — Studies on chemotherapy of fish diseases with piromidic acid. I. Absorption, distribution, excretion and toxicity of piromidic acid in some species of fishes. *Fish Pathol.*, **14**, 79-91.

43. KATAE H., KOUNO K., TAKASE Y., MIYAZAKI H., HASHIMOTO M. & SHIMIZU M. (1979, b). — The evaluation of piromidic acid as an antibiotic in fish: an *in vitro* and *in vivo* study. *J. Fish Dis.*, **2**, 321-335.

44. KATAE H., KOUNO K., SHIMIZU M., KUSUDA R., TANIGUSHI M., SHIOMITSU K. & HASEGAWA H. (1980). — Studies on chemotherapy of fish diseases with erythromycin. I. Absorption, distribution, excretion and residue of erythromycin in cultured yellowtail. *Fish Pathol.*, **15**, 7-16.

45. KLONTZ G.W. (1983). — Bacterial kidney disease in Salmonids: an overview. *In* D.P. Anderson, M. Dorson. Antigens of fish pathogens. Fondation M. Mérieux, France, 259-293.

46. KUSUDA R. & INOUE K. (1976). — Studies on the application of ampicillin for pseudotuberculosis of cultured yellowtails. I. *In vitro* studies on sensitivity, development of drug-resistance, and reversion of acquired drug-resistance characteristics of *Pasteurella piscicida. Bull. Jap. Soc. Sci. Fish.*, **42**, 969-973.

47. LECLERC H., MIZON F., BONIFACE B. & BONIFACE M. (1977). — Eau et bacteries résistantes aux antibiotiques : étude écologique. *Ann. Microbiol. (Inst. Pasteur)*, **128 B**, 253-269.

48. LINTON K.B., RICHMOND M.H., BEVAN R. & GILLESPIE W.A. (1974). — Antibiotic resistance and R factors in coliform bacilli isolated from hospital and domestic sewage. *J. Med. Microbiol.*, **7**, 91-103.

49. McBride J., Strasdine G. & Fagerlund U.H.M. (1975). — Acute toxicity of kanamycin to steelhead trout *(Salmo gairdneri)*. *J. Fish. Res. Board Can.*, **32**, 554-558.

50. McCarthy D.H., Stevenson J.P. & Salsbury A.W. (1974, a). — Combined *in vitro* activity of trimethoprim and sulphonamides on fish pathogenic bacteria. *Aquaculture*, **3**, 87-91.

51. McCarthy D.H., Stevenson J.P. & Salsbury A.W. (1974, b). — A comparative pharmaco-kinetic study of seven sulphonamides and a sulphonamide potentiator, trimethoprim, in rainbow trout *(Salmo gairdneri,* Richardson). *Aquaculture*, **4**, 299-303.

52. McCracken A., Fidgeon S., O'Brien J.J. & Anderson D. (1976). — An investigation of antibiotic and drug residues in fish. *J. appl. Bact.*, **40**, 61-66.

53. Michel C., Gérard J.P., Fourbet B., Collas R. & Chevalier R. (1980). — Emploi de la fluméquine contre la Furonculose des Salmonidés : essais thérapeutiques et perspectives pratiques. *Bull. Fr. Pisc.*, **277**, 154-162.

54. Michel C. & Bassalert J.F. (1982). — Influence de la température sur les résultats de l'antibiogramme pratiqué par la méthode de diffusion en Ichtyopathologie. *Ann. Rech. vét.*, **13**, 245-250.

55. Michel C., Suprin L. & de Kinkelin P. (1984). — A microdilution method for drug sensitivity testing of fish associated bacteria at 22°C. *J. appl. Bact.*, **57**, 15-21.

56. Patterson E.B. (1969). — Terramycin for the control of fish diseases. Pfizer 17th Ann. Res. Conf., 55-73.

57. Pearse L., Pullin R.S.V., Conroy D.A. & McGregor D. (1974). — Observations on the use of furanace for the control of *Vibrio* disease in marine flatfish. *Aquaculture*, **3**, 295-302.

58. Popoff M. & Davaine Y. (1971). — Facteurs de résistance transférables chez *Aeromonas salmonicida*. *Ann. Inst. Pasteur*, **121**, 337-342.

59. Post G. (1959). — A preliminary report on the use of nitrofuran compounds for furunculosis of trout, with special emphasis on Furoxone. *Prog. Fish. Cult.*, **21**, 30-33.

60. Rijkers G.T., Teunissen A.G., Van Oosterom R. & Van Muiswinkel W.B. (1980). — The immune system of cyprinid fish. The immunosuppressive effect of the antibiotic oxytetracycline in carp *(Cyprinus carpio* L.). *Aquaculture*, **19**, 177-189.

61. Saito K., Egusa S., Arai T. & Aoki T. (1977). — Drug resistant bacteria and their conjugative R plasmids isolated from materials related with fish culturing in U.S.A. *Fish Pathol.*, **12**, 77-86.

62. Sako H., Kusuda R. & Tabata T. (1979). — Chemotherapeutical studies on trimethoprim against vibriosis of pond cultured Ayu. II. Tissue levels after administration of trimethoprim-sulfadoxine mixture. *Fish Pathol.*, **14**, 65-70.

63. Schlotfeldt H.J., Neumann W., Fuhrmann H., Pfortmueller K. & Boehm H. (1985). — Remarks on an increasing resistance of fish pathogenic and facultative-fish pathogenic bacteria in Lower Saxony (FRG). *Fish Pathol.*, **20**, 85-91.

64. Shotts Jr. E.B., Vanderwork V.L. & Campbell L.M. (1976). — Occurrence of R factors associated with *Aeromonas hydrophila* isolates from aquarium fish and waters. *J. Fish. Res. Board Can.*, **33**, 736-740.

65. Silven L., Johansson N. & Ljungberg O. (1968). — Terramycin and sulphamerazine residues in muscle tissue and interior organs of rainbow trout after oral drug treatment. *Bull. Off. int. Epiz.*, **69**, 1465-1474.

66. Snieszko S.F., Friddle S.B. & Griffin P.J. (1951). — Successful treatment of ulcer disease in brook trout *(Salvelinus fontinalis)* with Terramycin. *Science,* **113,** 717-718.

67. Snieszko S.F., Griffin P.J. & Friddle S.B. (1952). — Antibiotic treatment of ulcer disease and furunculosis in trout. Trans. 7th Am. Wildl. Conf., 197-213.

68. Snieszko S.F. (1953). — Therapy of bacterial diseases. *Trans. Am. Fish. Soc.,* **83,** 313-330.

69. Snieszko S.F. (1957). — Use of antibiotics in the diet of Salmonid fishes. *Prog. Fish. Cult.,* **18,** 81-84.

70. Snieszko S.F. & Bullock G.L. (1957). — Treatment of sulfonamide-resistant furunculosis in trout and determination of drug sensitivity. U.S. Dept. Int., Fish. and Wildl. Serv., *Fishery Bull.,* No. 125, 555.

71. Sova C.R. (1963). — Agri-mycin 100 as a control for fin-rot in fishes. *Prog. Fish. Cult.,* **25,** 120.

72. Sugu Y. (1982). — Spiramycin. *Fish Pathol.,* **17,** 87-99.

73. Sun M. (1984). — Use of antibiotics in animal feed challenged. *Science,* **226,** 144-146.

74. Takase Y., Shimizu M. & Kubota S.S. (1968). — The absorption and distribution of a chemotherapeutic agent, P-7138 in fishes. *Bull. Jap. Soc. Sci. Fish.,* **34,** 1118-1123.

75. Toranzo A.E., Barta J.L. & Lemos M.L. (1986). — Bioassay for identifying chemotherapeutants in fish food. *Bull. Eur. Ass. Fish Pathol.,* **6,** 50-53.

76. Trust T.J. (1972). — Inadequacy of aquarium antibacterial formulations for the inhibition of potential pathogens of freshwater fish. *J. Fish. Res. Board Can.,* **29,** 1425-1430.

77. Trust T.J. & Chipman D.C. (1974). — Evaluation of aquarium antibiotic formulations. *Antimicrob. Agents Chemother.,* **6,** 379-386.

78. Trust T.J. & Whitby J.L. (1976). — Antibiotic resistance of bacteria in water containing ornamental fishes. *Antimicrob. Agents Chemother.,* **10,** 598-603.

79. Wagner E.D. (1954). — The effects of antibiotics and arsanilic acid on the growth of rainbow trout fingerlings. *Prog. Fish. Cult.,* **16,** 36-38.

80. Watanabe T., Ogata Y., Aoki T. & Egusa S. (1969). — Studies on the drug resistance of fish-pathogenic bacteria. I. Detection of R factors. *Jap. J. Bact.,* **25,** 42-43.

81. Wolf K. & Snieszko S.F. (1963). — Uses of antibiotics and other microbials in therapy of diseases of fishes. *Antimicrob. Agents Chemother.,* **1,** 597-603.

82. Wood E.M., Yasutake W.T. & Snieszko S.F. (1954). — Sulfamide toxicity in brook trout. *Trans. Am. Fish. Soc.,* **84,** 155-160.